酰胺类蚊虫驱避化合物与引诱物氨分子缔合作用的计算

许锡招[1]，宋　杰[2]，王　鹏[1]，范国荣[1]，陈金珠[1]，陈尚钘[1]，王宗德[1,*]

（1. 江西农业大学林学院，国家林业局/江西省樟树工程技术研究中心，南昌 330045；
2. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Michigan-Flint, Flint 485002, USA）

摘要：【目的】为了探究驱避机理,此前选择萜类驱避化合物及与 DEET(避蚊胺)具有类似结构的酰胺类驱避化合物,开展了驱避化合物与引诱气味组分(L-乳酸、羧酸等)缔合作用对驱避活性影响的研究。为了扩大驱避化合物的类型,本研究选择另外一组 43 个酰胺类驱避化合物,计算了它们与蚊虫引诱物氨之间的双分子缔合作用,以及该缔合作用对驱避活性的影响,从而为驱避机理研究提供帮助。【方法】用 Gaussian 03 软件优化驱避化合物单体和双分子缔合体的三维结构式;通过 Ampac 和 Codessa 软件建立结构与驱避活性之间的定量构效关系模型。【结果】驱避化合物与氨分子的缔合距离、角度和缔合能量分别是 2.2 ~ 3.0 Å, 128 ~ 180°和 14 ~ 25 kJ/mol;最佳四参数模型中 R^2 为 0.8987,其中 2 个参数来自驱避化合物单体,分别是(1/6) X GAMMA polarizability (DIP)和 ESP-minimum net atomic charge for an H atom,另外 2 个参数来自双分子缔合体,分别是 ESP-DPSA-2 difference in CPSAs (PPSA2-PNSA2) [Quantum-Chemical PC]和 Minimum valency of a C atom。模型检验中训练集和测试集的相关系数平方的平均值分别为 0.9013 和 0.8666。【结论】驱避化合物与氨分子之间存在弱氢键力缔合作用,驱避化合物分子的极化度及其与氨分子之间的极性相互作用、缔合体中分子间键相互作用及其电荷分布均对驱避活性产生显著影响,说明双分子缔合对驱避活性具有显著影响。模型检验表明最佳四参数模型具有良好的稳定性和预测能力。本研究可为寻找新型蚊虫驱避剂和揭示蚊虫驱避剂的作用机理提供参考。

关键词：蚊虫驱避剂；酰胺类驱避化合物；引诱物；驱避活性；氨分子；缔合作用；定量构效关系模型

中图分类号：Q966　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：0454-6296(2015)06-0642-08

Calculation of the association between amide mosquito repellents and ammonia

XU Xi-Zhao[1], SONG Jie[2], WANG Peng[1], FAN Guo-Rong[1], CHEN Jin-Zhu[1], CHEN Shang-Xing[1], WANG Zong-De[1,*] (1. College of Forestry, Jiangxi Agricultural University, Camphor Tree Engineering and Technology Research Center for State Forestry Administration and Jiangxi Province, Nanchang 330045, China; 2. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Michigan-Flint, Flint 485002, USA)

Abstract:【Aim】The effect of association between mosquito repellents (terpenoids and DEET analogues) and attractants (L-lactic acid, carboxylic acids, *etc*.) was investigated in previous studies. In this study, a group of 43 amide repellents were chosen to further study bimolecular association between these repellents and ammonia as well as the effect of aggregate structures on repellency, so as to provide assistance for repellent mechanism research.【Methods】Geometry optimizations of the repellents and aggregate structures were done using Gaussian 03, and the QSAR model was established by Ampac and Codessa.【Results】Calculated results showed that the hydrogen bondings between amid repellents and ammonia were within the normal range of bond distances and bond angles (2.2 – 3.0 Å and 128 – 180°,

---

基金项目：江西省主要学科学术和技术带头人培养计划(20133BCB22004)；江西省科技支撑计划课题(20132BBF60057)；江西省研究生创新专项资金项目(YC2014-S177)

作者简介：许锡招，男，1989 年生，江西萍乡人，硕士研究生，从事植物源卫生杀虫化学品的研究，E-mail：xizhaoxu@163.com

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail：zongdewang@163.com

收稿日期 Received：2015-03-06；接受日期 Accepted：2015-04-14

respectively). The binding energies were 14 – 25 kJ/mol. The best four-parameter QSAR model had a R^2 value of 0.8987. These four statistic important parameters can be divided into two groups. The first two are related to repellents only, namely (1/6) X GAMMA polarizability (DIP) and ESP-minimum net atomic charge for an H atom. The other two are related to the repellent-ammonia aggregate, ESP-DPSA-2 difference in CPSAs (PPSA2-PNSA2) [Quantum-Chemical PC] and minimum valency of a C atom. The mean squared correlation coefficients of the training sets and the test sets were 0.9013 and 0.8666, respectively. 【Conclusion】 Weak hydrogen bonds are observed between repellents and ammonia. Polarizability of repellent molecules, dipole-dipole interactions between amide and ammonia, and charge distribution in aggregates are important factors influencing repellency. Model test shows that the four-parameter model has favorable stability and predictive ability. This study is helpful for seeking novel mosquito repellents and revealing the mechanism of mosquito repellents.

Key words: Mosquito repellents; amide repellents; attractants; repellent activity; ammonia; association; quantitative structure-activity relationship (QSAR)

自美国研发出广谱性驱避剂——避蚊胺(Gilbert *et al*., 1955)后,驱避剂的研究成为了热点,蚊虫驱避剂的应用也在控制蚊媒疾病传播方面发挥了有效作用(Debboun and Strickman, 2013; Iovinella *et al*., 2014)。蚊虫主要依赖自身灵敏的嗅觉系统感知宿主散发出的引诱物质,定位宿主进行吸血行为(Hallem *et al*., 2004)。蚊虫驱避剂却能使得它们远离宿主,然而驱避剂的作用机理至今还没有系统明确的解释。有研究认为驱避剂能干扰或者阻断蚊虫对宿主引诱气味的识别(Dogan *et al*., 1999; Ditzen *et al*., 2008; Turner *et al*., 2011);还有研究认为驱避剂通过刺激嗅觉感器而引起蚊虫的主动躲避行为(Syed and Leal, 2008; Xia *et al*., 2008; Stanczyk *et al*., 2010; Kain *et al*., 2013; Schultze *et al*., 2014)。

缔合作用是分子间不改变化学性质的可逆结合作用,其实质是分子间相互作用,而分子间形成氢键是发生缔合的主要原因;在自然界中,缔合作用对许多生物结构和生物反应具有重要作用(忻伟隆, 2014)。目前,国内外关于蚊虫驱避化合物分子与引诱物分子之间缔合作用的研究报道不多。由于蚊虫驱避化合物有不同的化合物类型,作者所在课题组借助量子化学计算软件研究了 22 个萜类蚊虫驱避化合物(王宗德等, 2007; Wang *et al*., 2008)与单个引诱物分子(氨、1-辛烯-3-醇、二氧化碳、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸和戊酸)之间的缔合作用以及该作用对驱避活性产生的影响(廖圣良等, 2012b, 2014b; Song *et al*., 2013; Liao *et al*., 2014),40 个具有 DEET 类似结构的酰胺类蚊虫驱避化合物(Suryanarayana *et al*., 1991)与单个引诱物分子(氨、乳酸)之间的缔合作用以及该作用对驱避活性产生的影响(廖圣良等, 2012a, 2014a),以及 22 个萜类蚊虫驱避化合物与两个引诱物分子(乳酸和氨)之间的三分子缔合作用(许锡招等, 2014),总结得出缔合作用存在,驱避化合物和缔合体都会对蚊虫驱避活性产生显著影响。

蚊虫驱避剂的作用机理至今还没有全面清晰的解释。从分子间相互作用的角度,课题组已研究了萜类和 DEET 类似物驱避化合物与引诱物之间的缔合能量,证实了此缔合作用存在(廖圣良等, 2012a, 2012b, 2014a, 2014b; 许锡招等, 2014);定量构效关系研究表明该作用对蚊虫驱避剂的生物活性产生显著影响(廖圣良等, 2012a, 2012b, 2014a, 2014b; Song *et al*., 2013; Liao *et al*., 2014; 许锡招等, 2014)。为了用更多类型的化合物探究缔合作用,本研究选择另外一组未开展缔合作用研究的 43 个酰胺类驱避化合物(Oliferenko *et al*., 2013),开展了它们与重要引诱物氨(Geier *et al*., 1999)之间的缔合作用及该作用对驱避活性的影响,计算结果表明双分子缔合作用会对驱避活性产生显著影响,进一步说明缔合作用的存在及其对驱避活性有重要作用,以期为寻找新型高效蚊虫驱避剂和揭示蚊虫驱避剂的作用机理提供参考。

1　材料与方法

1.1　供试化合物

43 个酰胺类蚊虫驱避化合物及其活性数据来自参考文献(Oliferenko *et al*., 2013)。这些化合物的结构通式见图 1;文献中的活性数据是对埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 的最小有效浓度(minimum effective dosage, MED)(μmol/cm^2),本研究将该浓度扩大 100 倍后的对数值作为活性数据,具体数据见表 1。

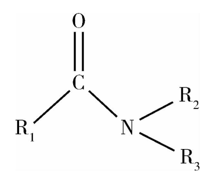


图 1 酰胺类驱避化合物的结构通式

Fig. 1 General structural formula of amide repellents

1.2 定量计算方法

1.2.1 构建与优化:利用 Gaussian View 4.1 分别构建 43 个驱避化合物单体以及双分子缔合体(单体与氨分子)的三维结构式;采用量子化学中的从头算方法(RHF/6-31G),再借助 Gaussian 03W 软件对上述三维结构式进行优化,得到化合物最低能量结构。

表 1 酰胺类驱避化合物对蚊虫的驱避活性

Table 1 Repellent activities of amide repellents against mosquitoes

编号 No.	化合物名称 Chemical	对数处理值 $\log MED_{Exp.}$	编号 No.	化合物名称 Chemical	对数处理值 $\log MED_{Exp.}$
1	N-丁基-N-甲基己酰胺 N-butyl-N-methylhexanamide	1.0682	23	N-环己基-N-乙基己酰胺 N-cyclohexyl-N-ethylhexanamide	1.4249
2	N-丁基-N-乙基己酰胺 N-butyl-N-ethylhexanamide	1.1931	24	N-乙基-N-苯基己酰胺 N-ethyl-N-phenylhexanamide	1.7959
3	N,N-二烯丙基己酰胺 N,N-diallylhexanamide	1.2900	25	N-环己基-N-乙基-3-甲基丁酰胺 N-cyclohexyl-N-ethyl-3-methylbutanamide	1.2355
4	N-丁基-N-乙基-2-甲基戊酰胺 N-butyl-N-ethyl-2-methylpentanamide	1.0170	26	N-丁基-N-乙基-2-甲基苯甲酰胺 N-butyl-N-ethyl-2-methylbenzamide	1.1931
5	N-丁基-N,2-二乙基丁酰胺 N-butyl-N,2-diethylbutanamide	1.0969	27	N-乙基-2-甲基-N-(2-甲基-2-丙烯基)苯甲酰胺 N-ethyl-2-methyl-N-(2-methyl-2-propenyl)benzamide	1.1614
6	N,2-二乙基-N-(2-甲基-2-丙烯基) 丁酰胺 N,2-diethyl-N-(2-methyl-2-propenyl)butanamide	1.5740	28	N-乙基-2-甲基-N-苯基苯甲酰胺 N-ethyl-2-methyl-N-phenylbenzamide	2.7126
7	N-丁基-N-乙基-3-甲基丁酰胺 N-butyl-N-ethyl-3-methylbutanamide	1.0969	29	N-环己基-N-甲基庚酰胺 N-cyclohexyl-N-methylheptanamide	1.2355
8	N,N-二异丁基-3-甲基丁酰胺 N,N-diisobutyl-3-methylbutanamide	1.6085	30	(*E*)-N-环己基-N-乙基-2-甲基-2-戊烯酰胺 (*E*)-N-cyclohexyl-N-ethyl-2-methylpent-2-enamide	1.4613
9	N-丁基-N-乙基-2,2-二甲基丙酰胺 N-butyl-N-ethyl-2,2-dimethylpropanamide	1.4564	31	六氢-1-(1-氧代己基)-1 氢-吖庚因 Hexahydro-1-(1-oxohexyl)-1H-azepine	0.5185
10	N-乙基-2,2-二甲基-N-(2-甲基-2-丙烯基)丙酰胺 N-ethyl-2,2-dimethyl-N-(2-methyl-2-propenyl)propanamide	1.6712	32	1-(1-氮杂环庚烷基)-2-甲基-1-戊酮 1-(1-Azepanyl)-2-methyl-1-pentanone	1.0086
11	1-(1-氮杂环庚烷基)-2,2-二甲基-1-丙酮 1-(1-Azepanyl)-2,2-dimethyl-1-propanone	1.4955	33	(*E*)-1-(1-氮杂环庚烷基)-2-甲基-2-戊烯-1-酮 (*E*)-1-(1-azepanyl)-2-methyl-2-penten-1-one	0.9912
12	(*E*)-N-丁基-N-乙基-2-甲基-2-戊烯酰胺 (*E*)-N-butyl-N-ethyl-2-methyl-2-pentenamide	1.0682	34	六氢-1-(3-甲基巴豆酰基)-1 氢-吖庚因 Hexahydro-1-(3-methylcrotonoyl)-1H-azepine	1.4613
13	(*E*)-N-乙基-2-甲基-N-(2-甲基-2-丙烯基)-2-戊烯酰胺 (*E*)-N-ethyl-2-methyl-N-(2-methyl-2-propenyl)-2-pentenamide	1.2601	35	N-丁基-N-乙基肉桂酰胺 N-butyl-N-ethyl-cinnamamide	3.0314
14	(*E*)-2-甲基-N,N-二-2-丙烯基-2-戊烯酰胺 (*E*)-2-methyl-N,N-di-2-propenyl-2-pentenamide	1.6201	36	N,N-二(2-甲基丙基)-3-苯基-2-丙烯酰胺 N,N-bis(2-methylpropyl)-3-phenyl-2-propenamide	3.3037
15	N-丁基-N-乙基-3-甲基-2-丁烯酰胺 N-butyl-N-ethyl-3-methyl-2-butenamide	1.2833	37	N-乙基-N,3-二苯基-2-丙烯酰胺 N-ethyl-N,3-diphenyl-2-propenamide	3.3064
16	N-乙基-3-甲基-N-(2-甲基-2-丙烯基)-2-丁烯酰胺 N-ethyl-3-methyl-N-(2-methyl-2-propenyl)-2-butenamide	1.4955	38	N,3-二环己基-N-甲基丙烯酰胺 N,3-dicyclohexyl-N-ethylpropanamide	3.3118
17	N,N-二异丁基-3-甲基巴豆酰胺 N,N-diisobutyl-3-methylcrotonamide	1.3404	39	3-环己基-N-甲基-N-辛基丙烯酰胺 3-Cyclohexyl-N-methyl-N-octylpropanamide	3.3979
18	(*E*)-N-正丁基-N-乙基-2-己烯酰胺 (*E*)-N-n-butyl-N-ethyl-2-hexenamide	1.4378	40	4-甲基-N-苯基苯甲酰胺 4-Methyl-N-phenylbenzamide	3.3979
19	(*E*)-N,N-二-(2-甲基丙基)-2-己烯酰胺 (*E*)-N,N-di-(2-methylpropyl)-2-hexenamide	1.7959	41	2-甲基-N-苯基苯甲酰胺 2-Methyl-N-phenylbenzamide	3.3979
20	(*E*)-N-环己基-N-乙基-2-己烯酰胺 (*E*)-N-cyclohexyl-N-ethyl-2-hexenamide	1.8136	42	N-环己基-N-异丙基-4-甲基辛酰胺 N-cyclohexyl-N-isopropyl-4-methyloctanamide	3.3979
21	N-丁基-N-甲基-5-己炔酰胺 N-butyl-N-methyl-5-hexynamide	1.2601	43	N,N-二环己基-4-甲基辛酰胺 N,N-dicyclohexyl-4-methyloctanamide	3.3979
22	(*E*)-N,2-二甲基-N-辛基-2-烯酰胺 (*E*)-N,2-dimethyl-N-octylpent-2-enamide	1.0969			

1.2.2　缔合能计算：化合物结构优化后，用 Ampac 8.16 转换文件格式可获取各个化合物的总能量和缔合体总能量，缔合能即缔合体总能量减去缔合前各个化合物总能量。计算公式如下：

$$\Delta E = E_{complex} - (E_{repellent} + E_{ammonia})。$$

其中，ΔE 表示缔合能量，$E_{complex}$ 表示缔合体的能量，$E_{repellent}$ 表示驱避化合物分子的能量，$E_{ammonia}$ 表示氨分子的能量。

1.2.3　描述符计算：将对数处理后的活性数据、驱避化合物结构和缔合体结构导入 Codessa 2.7.10 软件中，分别计算驱避化合物单体以及缔合体的 6 类描述符，即构成描述符、拓扑描述符、几何描述符、静电描述符、量子化学描述符和热力学描述符。

1.2.4　确定最佳模型：利用 Codessa 2.7.10 软件中的启发式方法(heuristic method, HM)筛选上述描述符并进行回归计算，建立不同参数 QSAR 模型。当样本数和参数个数的关系应符合 $n \geqslant 3(k+1)$ (n 表示样本数，k 表示最终模型中的参数个数)，两个模型间的相关系数符合 $\Delta R^2 < (0.02-0.05)$，终止分析模型的相关系数，确定的最佳模型参数个数为 k。

1.2.5　最佳模型检验：利用 Codessa 2.7.10 软件中的留一法(Leave-One-Out, LOO)将 43 个驱避化合物按编号顺序分成 3 组(A 组：1, 4, 7…等；B 组：2, 5, 8…等；余下的为 C 组)。组分重新组合后将训练组(A+B, B+C 和 A+C)分别建立 k 参数的 QSAR 模型；再检验对应的测试组(C, A 和 B)。分别比较训练组与测试组模型中的 R^2 和 S^2，判断最佳模型的稳定性和预测能力。

2　结果

2.1　酰胺类驱避化合物与氨分子的缔合距离、角度和缔合能量

43 个酰胺类蚊虫驱避化合物与氨分子之间相互作用的距离和角度，以及缔合作用释放的能量见表 2。从表中可以看出双分子缔合体的缔合距离、角度和缔合能量分别在 2.2 ~ 3.0 Å, 128 ~ 180° 和 14 ~ 25 kJ/mol 范围内。

表 2　驱避物-氨缔合体的缔合距离、角度和能量

Table 2　Association distances, angles and energy of repellent-ammonia complexes

编号 No.	缔合区域 Association area	距离(Å) Distance	角度(°) Angle	缔合能量(kJ/mol) Association energy	编号 No.	缔合区域 Association area	距离(Å) Distance	角度(°) Angle	缔合能量(kJ/mol) Association energy
1	−C=O…HN− −CH…NH−	2.24 2.93	171.17 140.91	−16.94	23	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.84	169.64 151.04	−17.36
2	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.83	169.16 150.84	−17.06	24	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.80	167.65 153.81	−16.51
3	−C=O…HN− −CH…NH−	2.23 2.70	173.74 151.31	−17.65	25	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.89	166.56 142.51	−17.52
4	−C=O…HN− −CH…NH−	2.28 2.88	165.28 147.21	−14.95	26	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.73	170.79 151.43	−16.93
5	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.80	169.73 151.38	−21.47	27	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.89	142.80 137.26	−14.56
6	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.91	169.00 138.09	−16.92	28	−C=O…HN− −CH…NH−	2.28 2.79	165.26 157.82	−16.42
7	−C=O…HN− −CH…NH−	2.25 2.97	171.91 140.13	−17.52	29	−C=O…HN− −CH…NH−	2.25 2.86	169.02 154.35	−16.92
8	−C=O…HN− −CH…NH−	2.29 2.87	166.79 155.76	−16.59	30	−C=O…HN− −CH…NH−	2.25 2.77	170.95 156.23	−16.07
9	−C=O…HN− −CH…NH−	2.27 2.85	169.56 150.94	−17.01	31	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.81	167.99 151.67	−15.55
10	−C=O…HN−	2.27	171.53	−16.41	32	−C=O…HN− −CH…NH−	2.25 2.92	168.66 154.81	−15.88
11	−C=O…HN− −CH…NH−	2.84 2.26	168.32 151.12	−24.04	33	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.82	167.97 152.36	−15.84
12	−C=O…HN− −CH…NH−	2.27 2.83	169.65 151.90	−17.10	34	−C=O…HN− −CH…NH−	2.25 2.81	168.78 158.42	−15.89
13	−C=O…HN− −CH…NH−	2.29 2.85	169.32 151.22	−17.11	35	−C=O…HN− −CH…NH−	2.27 2.83	169.11 151.93	−16.57
14	−C=O…HN− −CH…NH−	2.26 2.78	165.18 166.23	−15.72	36	−C=O…HN− −CH…NH−	2.28 2.93	166.96 152.42	−16.61

续表 2 Table 2 continued

编号 No.	缔合区域 Association area	距离(Å) Distance	角度(°) Angle	缔合能量(kJ/mol) Association energy	编号 No.	缔合区域 Association area	距离(Å) Distance	角度(°) Angle	缔合能量(kJ/mol) Association energy
15	– C = O…HN – – CH…NH –	2.30 2.82	178.10 128.50	–17.17	37	– C = O…HN – – CH…NH –	2.28 2.95	169.83 132.96	–15.81
16	– C = O…HN – – CH…NH –	2.24 2.84	172.22 154.31	–16.75	38	– C = O…HN – – CH…NH –	2.27 2.84	169.87 152.77	–17.26
17	– C = O…HN –	2.26	167.53	–16.91	39	– C = O…HN – – CH…NH –	2.24 2.96	172.10 139.76	–16.92
18	– C = O…HN – – CH…NH –	2.26 2.83	169.66 152.21	–16.78	40	– C = O…HN – – CH…NH –	2.30 2.63	161.21 165.21	–15.50
19	– C = O…HN – – CH…NH –	2.28 2.95	172.41 143.39	–17.59	41	– C = O…HN – – CH…NH –	2.28 2.72	162.00 156.97	–14.84
20	– C = O…HN – – CH…NH –	2.26 2.84	170.39 153.00	–17.38	42	– C = O…HN – – CH…NH –	2.27 2.95	171.99 139.36	–16.58
21	– C = O…HN – – CH…NH –	2.25 2.92	170.41 141.32	–16.74	43	– C = O…HN – – CH…NH –	2.27 2.77	165.87 168.77	–16.16
22	– C = O…HN – – CH…NH –	2.25 2.77	170.97 157.06	–15.76					

2.2 最佳四参数 QSAR 模型

根据 Codessa 2.7.10 软件中启发式方法筛选描述符进行回归计算,建立了一系列 QSAR 模型,其对应的相关系数值和交叉检验相关系数值(表 3)。

表 3 不同参数个数的模型对应的 R^2 及 R^2_{cv}

Table 3 R^2 and R^2_{cv} of models with different number of parameters

参数个数 Number of parameters	相关系数 Correlation efficient R^2	交叉检验相关系数 Cross-correlation coefficient R^2_{cv}
1	0.7172	0.6923
2	0.8172	0.7711
3	0.8750	0.8490
4	0.8987	0.8718
5	0.9169	0.8856
6	0.9318	0.9013
7	0.9435	0.8918

由表 3 可见,在四参数之后的模型,随着描述符个数的增加,模型的相关系数平方值没显著提高,且相关系数间的 ΔR^2 均小于 0.02,因此将 4 个描述符时的模型确定为最佳 QSAR 模型见表 4。最佳四参数模型中 R^2 为 0.8987,F 为 84.29,S^2 为 0.0854。4 个描述符中第 1 和第 4 个来自驱避化合物单体,余下两个描述符来自双分子缔合体。其中,第 1 和第 4 个描述符属于量子化学描述符,分别表示驱避化合物中分子的 γ 极化度和缔合体分子中碳原子最小化合价(Katritzky *et al*., 1995; 李玉琴等, 2009); 第 2 和第 3 个描述符属于静电描述符,分别表示分子总电荷正偏表面积与总电荷负偏表面积之间的关系和氢原子最小净原子电荷(纪永升等, 2010; Golmohammadi *et al*., 2013)。

2.3 最佳模型检验

利用"留一法"对获得的最优模型进行交叉检验,结果见表 5。训练集和测试集的相关系数平均值分别为 0.9013 和 0.8666,标准差分别为 0.0879 和 0.3555。从表中可看出,训练集间以及测试集间比较,相关系数值相差不大;训练集与测试集间比较,相关系数平均值也无太大偏差。

通过最佳模型获得 43 个化合物活性数据的预测值,将其与实验值进行对比,可看出两者之间的差值不大(表 6),它们之间的线性关系见图 2。

表 4 最佳四参数模型

Table 4 The best four-parameter model

参数序号 Parameter no.	系数 Coefficient	系数误差 Coefficient error	*t*-检验值 *t*-test value	描述符 Descriptor
0	25.2648	8.0393	3.1426	Intercept
1	0.0600	0.0259	8.5052	A-(1/6)X GAMMA polarizability (DIP)
2	0.1615	0.0622	9.5561	AN-ESP-DPSA-2 difference in CPSAs (PPSA2-PNSA2) [Quantum-Chemical PC]
3	6.2487	1.4365	4.3499	A-ESP-minimum net atomic charge for an H atom
4	–6.7117	7.7327	–3.1931	AN-minimum valency of a C atom

A-: 驱避化合物描述符的前缀 Prefix of descriptors of repellents; AN-: 双分子缔合体描述符的前缀 Prefix of descriptors of bimolecular complexes.

表 5　四参数模型检验

Table 5　Validation of four-parameter model

训练集 Training sets	相关系数 Correlation efficient R^2	标准差 Standard deviation S^2	测试集 Test sets	相关系数 Correlation efficient R^2	标准差 Standard deviation S^2
A + B	0.9231	0.0700	C	0.8590	0.3991
B + C	0.9051	0.0794	A	0.8961	0.3222
A + C	0.8756	0.1144	B	0.8447	0.3453
平均值 Mean	0.9013	0.0879	平均值 Mean	0.8666	0.3555

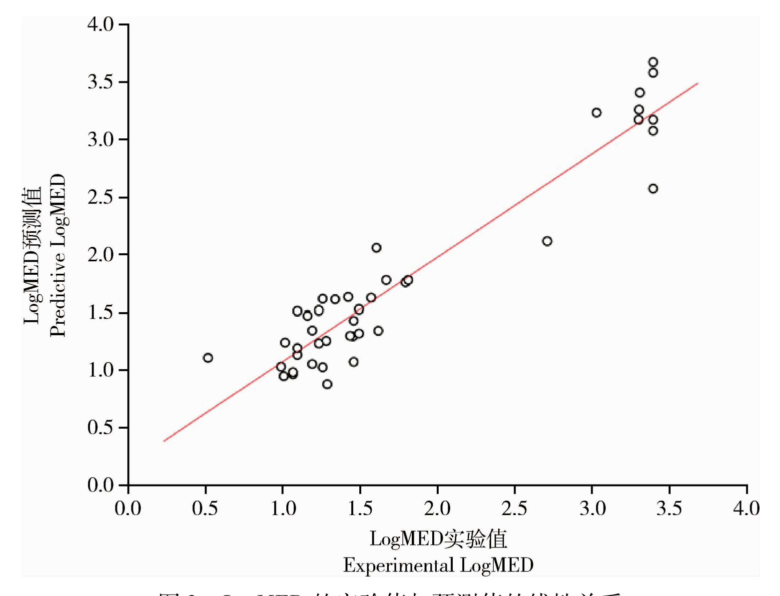


图 2　LogMED 的实验值与预测值的线性关系

Fig. 2　Linear relationship between experimental logMED and predictive logMED

表 6　实验和预测的最小驱避浓度的差值

Table 6　The D-value of minimum effective dosage (logMED) between the experimental and predictive data

编号 No.	实验值 Experimental value	预测值 Predictive value	差值 D-value	编号 No.	实验值 Experimental value	预测值 Predictive value	差值 D-value
1	1.0682	0.9619	0.1063	23	1.4249	1.6266	-0.2017
2	1.1931	1.0513	0.1418	24	1.7959	2.0454	-0.2495
3	1.2900	0.8760	0.4140	25	1.2355	1.2304	0.0051
4	1.0170	1.2383	-0.2213	26	1.1931	1.3419	-0.1488
5	1.0969	1.1305	-0.0336	27	1.1614	1.4688	-0.3074
6	1.5740	1.6197	-0.0457	28	2.7126	2.1104	0.6022
7	1.0969	1.1899	-0.0930	29	1.2355	1.5133	-0.2778
8	1.6085	2.0539	-0.4454	30	1.4613	1.4269	0.0344
9	1.4564	1.2914	0.1650	31	0.5185	1.1047	-0.5862
10	1.6712	1.7731	-0.1019	32	1.0086	0.9461	0.0625
11	1.4955	1.3169	0.1786	33	0.9912	1.0275	-0.0363
12	1.0682	0.9805	0.0877	34	1.4613	1.0698	0.3915
13	1.2601	1.6103	-0.3502	35	3.0314	3.2287	-0.1973
14	1.6201	1.3400	0.2801	36	3.3037	3.1665	0.1372
15	1.2833	1.2524	0.0309	37	3.3064	3.2539	0.0525
16	1.4955	1.5219	-0.0264	38	3.3118	3.4030	-0.0912
17	1.3404	1.6059	-0.2655	39	3.3979	2.5680	0.8299
18	1.4378	1.2961	0.1417	40	3.3979	3.6673	-0.2694
19	1.7959	1.7536	0.0423	41	3.3979	3.0717	0.3262
20	1.8136	1.7741	0.0395	42	3.3979	3.1668	0.2311
21	1.2601	1.0236	0.2365	43	3.3979	3.5753	-0.1774
22	1.0969	1.5074	-0.4105				

3 结论与讨论

缔合作用形成的主要原因是分子间存在氢键，它是分子间不改变分子化学性质的可逆结合作用，缔合是放热的过程。本研究采用量子化学计算手段研究了 43 个酰胺类蚊虫驱避化合物与引诱物氨分子之间的缔合作用，从表 2 中双分子缔合体的缔合距离、角度和缔合能量，我们推断驱避化合物与氨分子之间存在弱氢键力缔合作用。

确定的最佳模型包含 4 个描述符：第 1 和第 4 个描述符属于量子化学描述符，分别表示驱避化合物中分子的 γ 极化度和缔合体分子中碳原子最小化合价，表明驱避化合物分子的极化度和缔合体中分子间键相互作用会对驱避活性产生显著影响；第 2 和第 3 个描述符属于静电描述符，分别表示分子总电荷正偏表面积与总电荷负偏表面积之间的关系和氢原子最小净原子电荷，表明驱避化合物分子与氨分子之间的极性相互作用和缔合体中分子的电荷分布对驱避活性的影响也起着重要作用。通过比较训练集间以及测试集间的相关系数值、训练集与测试集间的相关系数平均值和模型预测驱避化合物的活性值与实验值，彼此之间的差值不大，说明确定的最佳四参数模型具有良好的稳定性和预测能力。

在课题组前期分子间相互作用的研究基础上（廖圣良等，2012a，2012b，2014a，2014b；Song *et al*.，2013；Liao *et al*.，2014），为了扩大驱避化合物的类型，本研究的结果表明双分子缔合作用会对驱避活性产生显著影响，进一步说明缔合作用的存在及其对驱避活性有重要作用。在今后蚊虫驱避机理研究中研究者有必要考虑此类缔合作用，还须深入研究单个驱避化合物与多个引诱物之间是否存在缔合作用（许锡招等，2014），以及借助定量计算手段寻找和开发新型高效蚊虫驱避剂。

致谢 江西省竹子种质资源与利用重点实验室提供了部分实验条件支持，特致谢忱。

参考文献（References）

Debboun M, Strickman D, 2013. Insect repellents and associated personal protection for a reduction in human disease. *Medical and Veterinary Entomology*, 27(1): 1–9.

Ditzen M, Pellegrino M, Vosshall LB, 2008. Insect odorant receptors are molecular targets of the insect repellent DEET. *Science*, 5871(319): 1838–1842.

Dogan EB, Ayres JW, Rossignol PA, 1999. Behavioural mode of action of deet: inhibition of lactic acid attraction. *Medical and Veterinary Entomology*, 13(1): 97–100.

Geier M, Bosch OJ, Boeckh J, 1999. Ammonia as an attractive component of host odour for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Chemical Senses*, 24(6): 647–653.

Gilbert IH, Gouck HK, Smith CN, 1955. New mosquito repellents. *Journal of Economic Entomology*, 48(6): 741–743.

Golmohammadi H, Dashtbozorgi Z, Acree WEJr, 2013. Prediction of heat capacities of hydration of various organic compounds using partial least squares and artificial neural network. *Journal of Solution Chemistry*, 42(2): 338–357.

Hallem EA, Nicole Fox A, Zwiebel LJ, Carlson JR, 2004. Olfaction: mosquito receptor for human-sweat odorant. *Nature*, 427(6971): 212–213.

Iovinella I, Pelosi P, Conti B, 2014. A rationale to design longer lasting mosquito repellents. *Parasitology Research*, 113(5): 1813–1820.

Ji YS, Xia BB, Luan F, Zhang XY, Zhang HX, 2010. Quantitative structure retention relationship model of organic compounds on comprehensive two-dimensional gas chromatography by heuristic method. *Chinese Journal of Chromatography*, 28(9): 826–832. [纪永升，夏彬彬，栾锋，张晓昀，张海霞，2010. 启发式方法研究有机化合物在全二维气相色谱中的定量结构-保留关系. 色谱，28(9): 826–832]

Kain P, Boyle SM, Tharadra SK, Guda T, Pham C, Dahanukar A, Ray A, 2013. Odour receptors and neurons for DEET and new insect repellents. *Nature*, 502(7472): 507–512.

Katritzky AR, Lobanov VS, Karelson M, 1995. Comprehensive Descriptors for Structural and Statistical Analysis. Version 2.0 (Workstation) and 2.13 (PC). Reference Manual. University of Florida, Alachua County, Gainesville.

Li YQ, Si HZ, Xiao YL, Liu CH, Xia CC, Li K, Qi YX, 2009. Quantitative structure activity relationship models based on heuristic method and gene expression programming for the prediction of the pK_a values of sulfa drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 44(5): 486–490. [李玉琴，司宏宗，肖玉良，刘彩红，夏成才，李珂，齐永秀，2009. 基于启发式和基因表达式编程法预测磺胺类药物的 pK_a 值. 药学学报，44(5): 486–490]

Liao SL, Jiang ZK, Song J, Wang ZD, Chen JZ, Zhang LH, Han ZJ, 2012a. Quantitative calculation of the repellency affection of the interaction between repellents and ammonia. *Chinese Journal of Hygienic Insecticides & Equipments*, 18(2): 106–110. [廖圣良，姜志宽，宋杰，王宗德，陈金珠，张亮华，韩招久，2012a. 氨分子与驱避剂缔合对驱避活性影响的定量计算. 中华卫生杀虫药械，18(2): 106–110]

Liao SL, Song J, Fan GR, Han ZJ, Wang P, Wang ZD, Chen SX, Chen JZ, 2014a. Computational research on amide repellent-L-lactic acid association and its influence on their repellency. *Computers and Applied Chemistry*, 31(5): 595–600. [廖圣良，宋杰，范国荣，韩招久，王鹏，王宗德，陈尚钘，陈金珠，2014a. 酰胺类驱避化合物与 L-乳酸缔合及其对驱避活性影响的计算. 计算机与应用化学，31(5): 595–600]

Liao SL, Song J, Fan GR, Wang P, Wang ZD, Chen SX, Jiang ZK, Chen JZ, 2014b. Quantitative calculation of the influence of molecular association between terpenoid mosquito repellents and carboxylic acids on their repellency. *Acta Entomologica Sinica*, 57(5): 547–556. [廖圣良, 宋杰, 范国荣, 王鹏, 王宗德, 陈尚钘, 姜志宽, 陈金珠, 2014b. 定量计算萜类蚊虫驱避化合物与羧酸缔合作用对其驱避活性的影响. 昆虫学报, 57(5): 547–556]

Liao SL, Song J, Wang ZD, Chen JZ, Chen SX, Fan GR, Jiang ZK, Han ZJ, 2012b. Quantitative calculation of the influence of the molecular association between terpenoid repellents and CO_2 on their repellency against mosquitoes. *Acta Entomologica Sinica*, 55(9): 1054–1061. [廖圣良, 宋杰, 王宗德, 陈金珠, 陈尚钘, 范国荣, 姜志宽, 韩招久, 2012b. 定量计算萜类驱避化合物与二氧化碳缔合对其蚊虫驱避活性的影响. 昆虫学报, 55(9): 1054–1061]

Liao SL, Song J, Wang ZD, Chen JZ, Fan GR, Song ZQ, Shang SB, Chen SX, Wang P, 2014. Molecular interactions between terpenoid mosquito repellents and human-secreted attractants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(3): 773–779.

Oliferenko PV, Oliferenko AA, Poda GI, Osolodkin DI, Pillai GG, Bernier UR, Tsikolia M, Agramonte NM, Clark GG, Linthicum KJ, Katritzky AR, 2013. Promising *Aedes aegypti* repellent chemotypes identified through integrated QSAR, virtual screening, synthesis, and bioassay. *PLoS ONE*, 8(9): 1–13.

Schultze A, Breer H, Krieger J, 2014. The blunt trichoid sensillum of female mosquitoes, *Anopheles gambiae*: odorant binding protein and receptor types. *International Journal of Biological Sciences*, 10(4): 426–437.

Song J, Wang ZD, Findlater A, Han ZJ, Jiang ZK, Chen JZ, Zheng WQ, Hyde S, 2013. Terpenoid mosquito repellents: a combined DFT and QSAR study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(5): 1245–1248.

Stanczyk NM, Brookfield JFY, Ignell R, Logan JG, Field LM, 2010. Behavioral insensitivity to DEET in *Aedes aegypti* is a genetically determined trait residing in changes in sensillum function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(19): 8575–8580.

Suryanarayana MVS, Pandey KS, Prakash S, Raghuveeran CD, Dangi RS, Swamy RV, Rao KM, 1991. Structure-activity relationship studies with mosquito repellent amides. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(11): 1055–1057.

Syed Z, Leal WS, 2008. Mosquitoes smell and avoid the insect repellent DEET. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(36): 13598–13603.

Turner SL, Li N, Guda T, Githure J, Cardé RT, Ray A, 2011. Ultra-prolonged activation of CO_2-sensing neurons disorients mosquitoes. *Nature*, 474(7349): 87–91.

Wang ZD, Chen JZ, Song ZQ, Jiang ZK, Han ZJ, Chen C, 2007. Studies on synthesis and repellent activity of 8-hydroxylcarveol and its derivatives. *Chemistry and Industry of Forest Products*, 27(4): 1–6. [王宗德, 陈金珠, 宋湛谦, 姜志宽, 韩招久, 陈超, 2007. 8-羟基别二氢葛缕醇及其衍生物的合成与驱避活性研究. 林产化学与工业, 27(4): 1–6]

Wang ZD, Song J, Chen JZ, Song ZQ, Shang SB, Jiang ZK, Han ZJ, 2008. QSAR study of mosquito repellents from terpenoid with a six-member-ring. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(9): 2854–2859.

Xia YF, Wang GR, Buscariollo D, Pitts RJ, Wenger H, Zwiebel LJ, 2008. The molecular and cellular basis of olfactory-driven behavior in *Anopheles gambiae* larvae. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(17): 6433–6438.

Xin WL, 2014. Influence of association between repellents and attractants on the behavior and antenna electrophysiology of mosquitoes. MSc Thesis, Jiangxi Agricultural University, Nanchang. [忻伟隆, 2014. 驱避化合物与引诱物缔合作用对蚊虫行为及触角电生理影响的研究. 南昌: 江西农业大学硕士学位论文]

Xu XZ, Liao SL, Song J, Wang P, Fan GR, Jiang ZK, Wang ZD, 2014. Calculation of the trimolecular association between terpenoid repellents and attractants. *Acta Entomologica Sinica*, 57(9): 1025–1031. [许锡招, 廖圣良, 宋杰, 王鹏, 范国荣, 姜志宽, 王宗德, 2014. 萜类驱避化合物与引诱物三分子缔合的计算研究. 昆虫学报, 57(9): 1025–1031]

（责任编辑：赵利辉）